

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

У детей с нарушением функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

Побочное действие

Переносимость препарата обычно хорошая.

В клинических и постмаркетинговых* исследований флуконазола отмечены следующие побочные реакции:

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница, сонливость, трепор.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия*, рвота*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, повышение концентрации билирубина, сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз*, желтуха*, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение.

Со стороны кожных покровов: сыпь, включая стойкую лекарственную сыпь, алопеция*, эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некроз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, повышенное потоотделение.

Со стороны крови и лимфатической системы*: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбозитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы*: анафилаксия (включая анигевротический отек, отек лица, крапивница, зуд).

Со стороны сердечно-сосудистой системы*: увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «киризут» (*torsade de pointes*) (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны обмена веществ*: повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миграния.

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

У некоторых больных особенно страдающих серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении препаратом Флуконазол-Тева и сходными препаратами наблюдалась изменение показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Передозировка

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, и в одном случае у 42-летнего больного, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, после приема 8200 мг препарата появились галлюцинации и параноидальное поведение. Больному был госпитализирован; его состояние нормализовалось в течение 48 часов. В случае передозировки адекватный эффект может быть достигнут при симптоматическом лечении (промывание желудка и пр.). Флуконазол выводится, в основном, с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата из организма. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50%.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (Антипирина) при их одновременном применении.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. мерцание/трепетание желудочков (*torsade de pointes*). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

Терфенадин: при одновременном применении азоловых противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше с терфенадином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «киризут» (*torsade de pointes*). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «киризут» (*torsade de pointes*). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма хинидина. В свою очередь, повышение плазменных концентраций хинидина может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «киризут» (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма хинидина. В свою очередь, повышение плазменных концентраций хинидина может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии по типу «киризут» (*torsade de pointes*). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано.

Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:

Препараты, влияющие на метаболизм и эффекты флуконазола:

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифамицина приводит к снижению AUC на 25% и длительности периода полувыведения флуконазола на 20%. У пациентов, одновременно принимающих рифамицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Препараты, на действие которых оказывает влияние флуконазол:

Флуконазол является активным ингибитором изофермента CYP2C9 цитохрома P450 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций, пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, увеличение периода полувыведения алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортроптилин: увеличение эффекта. Концентрация 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортроптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение данных результатов не ясно.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства – производные азолов, в частности флуконазол, при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12%), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и желудочно-кишечного тракта, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые или индандиеновые антикоагулянты и флуконазол, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует учитывать целесообразность коррекции дозы антикоагулянтов.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать за целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина. При одновременном приеме однократной дозы триазолама, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, C_{max} – на 25-32% и $T_{1/2}$ на 25-30% благодаря угнетению метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации и флуконазола противопоказано.

Невирапин: совместный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100% экспозицию невирапина по сравнению с контролем. При сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

Циклоспорин: при одновременном применении циклоспорина и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению.

дыхательной функции.

Галофантири: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантирина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантирина может повышать риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, *torsade de pointes*) и, следовательно, внезапной остановки сердца. Одновременное применение флуконазола и галофантирина не рекомендуется.

Амитриптилин, нортроптилин: увеличение эффекта. Концентрация 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортроптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*.

Циклоспорин: при одновременном применении циклоспорина и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению.

дыхательной функции.

Галофантири: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантирина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантирина может повышать риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, *torsade de pointes*) и, следовательно, внезапной остановки сердца. Одновременное применение флуконазола и галофантирина не рекомендуется.

Алкалоиды барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винクリстина, глипизида, толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать совместное применение флуконазола и пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида, толбутамида). При одновременном приеме флуконазола с глибенкламидом или толбутамидом, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, C_{max} – на 55%, клиренс синавинира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы синавинира.

Сиропнимус: повышение концентрации сиропнимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиропнимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиропнимуса в зависимости от концентрации и эффекта/концентрации.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида, толбутамида). При одновременном приеме флуконазола с глибенкламидом или толбутамидом, флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, C_{max} – на 55%, клиренс синавинира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флавастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатинкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатинкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): C_{max} и AUC флуорифлорена увеличиваются на 15% и 82%, соответственно, при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибурофеном (400 мг). При одновременном применении флуоназола в дозе 200 мг/сут и целеоксибина в дозе 200 мг, C_{max} и AUC целеоксибина увеличиваются на 68% и 134%, соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целеоксибина вдвое.